



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Calcul de la première dose d'amikacine : évaluation des recommandations posologiques actuelles

Calculation of the first dose of amikacine: Evaluation of the current dosage recommendations

E. Jean-Bart^{a,*}, G. Debeurme^a, M. Ducher^a,
L. Bourguignon^{a,b}

^a Service pharmaceutique, groupement hospitalier de gériatrie, hôpital Antoine-Charial, hospices civils de Lyon, 40, avenue de la Table-de-Pierre, 69340 Francheville, France

^b Laboratoire de biométrie et biologie évolutive, université de Lyon, CNRS UMR 5558, 69622 Villeurbanne, France

Reçu le 21 août 2012 ; accepté le 2 octobre 2012
Disponible sur Internet le 13 novembre 2012

MOTS CLÉS

Amikacine ;
Sepsis ;
Recommandations ;
Pharmacocinétique ;
Estimation
bayésienne

Résumé Les aminosides, dont l'amikacine, sont des antibiotiques d'intérêt majeur dans la prise en charge du sepsis, mais ayant une toxicité élevée. Les recommandations françaises actuelles proposent une dose d'amikacine de 15 à 30 mg/kg. L'objectif était d'évaluer si ces propositions permettent d'atteindre les concentrations cibles efficaces de 64 mg/L sans dépasser le seuil de toxicité de 2,5 mg/L. À partir d'une cohorte de 100 patients traités par amikacine, les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été estimés par un logiciel pharmacocinétique (MM-USCPACK). Les concentrations maximales et résiduelles obtenues après des doses simulées de 15 à 30 mg/kg ont été estimées et comparées aux seuils efficaces et toxiques. La dose individuelle permettant d'atteindre précisément la concentration efficace a été calculée. Les patients présentaient en moyenne un âge de 79 ans, un poids de 58 kg et une clairance de la créatinine de 45 mL/min. La dose de 30 mg/kg permet d'atteindre un pic efficace pour 98,7% des patients, mais conduit à un résiduel toxique pour 72,4% d'entre eux. La dose de 15 mg/kg permet d'atteindre les concentrations efficaces pour 14,5% des patients. La dose optimale moyenne était de 1264 mg, différente des doses calculées avec le poids ($p < 0,0001$). Une faible corrélation a été trouvée entre le poids et la dose optimale. Si une dose de 30 mg/kg semble efficace pour la plupart des patients, la dose de 15 mg/kg peut s'avérer insuffisante. La faible corrélation entre dose optimale et le poids du patient illustre que le poids n'explique pas intégralement la variabilité interindividuelle.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elodie.jean-bart@chu-lyon.fr (E. Jean-Bart).

KEYWORDS

Amikacin;
Sepsis;
Guidelines;
Pharmacokinetics;
Bayesian prediction

Summary Aminoglycosides, including amikacin, are antibiotics with major interest in the management of sepsis, but with a high potential toxicity. The French national recommendations revised in 2011 recommend a dose of amikacin ranging from 15 to 30 mg/kg. The objective was to assess if such a dose interval allows reaching the efficiency target concentrations of 64 mg/L without exceeding the toxic threshold of 2.5 mg/L. From a cohort of 100 patients treated with amikacin, the individual pharmacokinetic parameters were estimated using pharmacokinetic software (MM-USCPACK). Peak and residual concentrations obtained after simulated doses ranging from 15 to 30 mg/kg were estimated and compared with the effective and toxic thresholds. The optimum dose to achieve precisely the efficiency target was calculated for each patient. Patients studied had a mean age of 79 years, mean weight of 58 kg, and mean creatinine clearance of 45 mL/min. The dose of 30 mg/kg allows the achievement of an effective peak in 98.7% of patients, but led to a potentially toxic trough for 72.4% of them. The optimal dose was at mean of 1264 mg, significantly different than doses calculated with weight ($P < 0.0001$). A weak correlation was found between weight and the optimal dose. A fixed dose of 30 mg/kg seems to be effective for most patients, but often excessive and leads to a toxic residual to 72% of patients, whereas 15 mg/kg was insufficient for most patients. The low correlation between optimal dose and patient weight shows that weight does not explain fully the interindividual variability.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les aminosides, dont l'amikacine, sont des antibiotiques d'intérêt majeur, en particulier en cas d'infections à bacilles Gram négatif [1]. Leur utilisation clinique est rendue délicate par leur importante toxicité, en particulier au niveau rénal et auditif [2–4]. Par ailleurs, une forte variabilité interindividuelle a été décrite pour ces médicaments, rendant nécessaire un ajustement individuel des posologies, en fonction des concentrations mesurées. En effet, ces antibiotiques présentent une activité dite « concentration-dépendante » : l'atteinte d'une concentration maximale supérieure à une valeur seuil permet d'améliorer le pronostic clinique [5–7]. Cette valeur seuil est usuellement exprimée en fonction de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique sur la bactérie présumée. De la même manière, la toxicité rénale et auditive a pu être reliée au maintien prolongé de concentrations supérieures à une valeur seuil [4,7].

Un ajustement individuel de la posologie en fonction des concentrations observées est possible dès lors qu'une ou plusieurs concentrations ont été mesurées : cela n'est pas le cas lors du calcul de la première dose à administrer à un patient. Un ajustement a priori est souvent réalisé, en utilisant le poids du patient comme variable de calcul : la dose sera exprimée en milligramme d'amikacine par kilogramme de poids corporel du patient. Ainsi, les recommandations actuelles d'utilisation de l'amikacine proposent une dose de 15 à 30 mg/kg, en fonction de la sévérité de l'infection [8]. Si l'utilité de doses fortes d'amikacine dans le cas de sepsis sévères semble désormais bien établie [9–11], dans le cas d'infections de gravité plus modérée, le choix de la posologie reste à l'appréciation du clinicien. Cette variabilité possible de la première dose à administrer, s'ajoutant à celle de la pharmacocinétique de l'amikacine, pose question sur la réponse clinique au traitement. En effet, l'impact de cette première dose est majeur pour le succès du

traitement : une posologie insuffisante lors de la première dose peut augmenter fortement le risque de décès [12–17].

L'objectif de cette étude est d'évaluer les capacités de cet intervalle posologique, calculé d'après le poids des patients, à atteindre les concentrations cibles d'efficacité et de toxicité dans le cas de patients atteints de sepsis.

Matériel et méthode

Cent dossiers extraits d'une banque de données multicentrique de patients adultes hospitalisés dans des services de médecine, atteints de sepsis et traités par amikacine, ont été utilisés pour l'analyse. Pour chaque patient, les doses d'amikacine administrées et les concentrations mesurées (ainsi que les moments de prélèvement et d'administration) étaient connues. Par ailleurs, l'âge, le sexe, le poids et la créatinémie de chaque patient ont été collectés. L'évolution éventuelle du poids et de la créatinémie durant la thérapeutique était également connue. À partir de ces informations, la clairance de la créatinine a été estimée par la formule de Jelliffe et Jelliffe pour créatinémie instable [18,19].

À l'aide d'un logiciel de pharmacocinétique (MM-USCPACK, University of Southern California, États-Unis), les concentrations maximales et résiduelles qui auraient été atteintes après administration d'une dose de 15, 20, 25 et 30 mg/kg ont été évaluées pour chaque patient, après estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels, en utilisant un modèle bicompartimental.

Les concentrations simulées ont été comparées aux concentrations cibles d'efficacité et de toxicité proposées par les recommandations de l'ANSM de 2011, en faisant l'hypothèse d'une infection par un germe pour lequel la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'amikacine serait de 8 mg/L. Les pourcentages de patients atteignant les cibles d'efficacité et de toxicité ont été déterminés.

Tableau 1 Caractéristiques des patients (n = 76).*Patient characteristics (n = 76).*

	Moyenne	Écart-type	Minimum	Maximum
Âge moyen (années)	79,3	7,8	48,00	92
Poids moyen (kg)	58,60	12,2	33,00	86,80
BMI moyen (kg/m ²)	22,86	4,17	13,74	35,63
Clairance de la créatinine (mL/min)	45,1	14,7	21	84,2
Sex-ratio (nombre d'hommes/nombre de femmes)	20/56			

Tableau 2 Pourcentage de patients atteignant la cible de 64 mg/L (%) et pourcentage de patients dépassant la cible de 80 mg/L (%).*Percentage of patients achieving the target of 64 mg/L (%) and percentage of patients exceeding the target of 80 mg/L (%).*

	15 mg/kg	20 mg/kg	25 mg/kg	30 mg/kg
Concentration \geq 64 mg/L (%)	14,5	51,3	71,0	98,7
Concentration \geq 80 mg/L (%)	2,6	21,0	47,4	68,4
Taux résiduel \geq 2,5 mg/L à 24 heures	44,7	59,2	34,5	72,4

La concentration cible d'efficacité retenue était de 64 mg/L au pic de concentration, correspondant à un ratio pic/CMI de 8. Le seuil d'efficacité était dépassé lorsqu'il atteignait 80 mg/L, correspondant à un ratio pic/CMI supérieur à 10. Une concentration résiduelle à 24 heures supérieure à 2,5 mg/L était jugée comme excessive et nécessitant un espacement des doses.

La dose exacte permettant d'atteindre précisément la concentration cible d'efficacité a été déterminée pour chaque patient. Cette dose a été comparée à celle calculée en utilisant la posologie basée sur le poids.

Une analyse statistique a été réalisée par l'intermédiaire d'un test de Student apparié pour comparer la posologie moyenne calculée en utilisant le poids des patients et celle déterminée rétrospectivement par le logiciel pharmacocinétique. La liaison entre le poids des patients et la dose déterminée par l'approche pharmacocinétique a été étudiée au travers d'un test de corrélation.

Résultats

Sur les cent patients initialement sélectionnés, 24 ont été exclus en raison de données incomplètes, ne permettant pas une estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels.

Les principales caractéristiques de cette population sont rapportées dans le [Tableau 1](#).

Les proportions de patients atteignant la cible d'efficacité suite à la simulation de l'administration des différents schémas de doses (15, 20, 25, 30 mg/kg) sont présentées dans le [Tableau 2](#). Si 98,7% des patients atteignent la cible de 64 mg/L avec une posologie de 30 mg/kg, seulement 14,5% l'atteignent avec 15 mg/kg. Par ailleurs, la concentration de 80 mg/L est dépassée dans 68,4% des cas avec une posologie de 30 mg/kg et seulement dans 2,6% des cas pour 15 mg/kg.

La concentration résiduelle estimée (24 heures après l'administration) était supérieure à 2,5 mg/L pour 72,4% des

patients avec la posologie de 30 mg/kg et pour 44,7% des patients avec la posologie de 15 mg/kg.

La dose exacte permettant d'atteindre une concentration maximale de 64 mg/L, déterminée rétrospectivement à l'aide du logiciel pharmacocinétique, était de 1264 mg en moyenne (écart-type de 264,7 mg/L). Le coefficient de variation de cette dose était de 20,9%. Une représentation graphique de la distribution de ces doses et celle calculée selon l'intervalle de posologie recommandée de 15 à 30 mg/kg est proposée sur la [Fig. 1](#). En rapportant cette dose au poids corporel des patients, la posologie

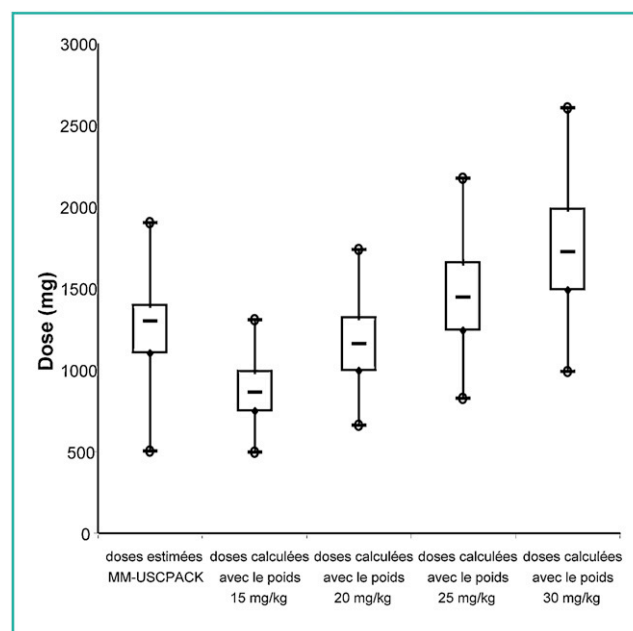


Figure 1. Distribution des doses (mg) d'amikacine prédites à l'aide du logiciel MM-USCPACK et des doses calculées d'après les recommandations de l'ANSM.

Distribution of dose (mg) of amikacin predicted using the software MM-USCPACK and calculated doses based on recommendations of ANSM.

permettant d'atteindre la cible d'efficacité était de 22,2 mg/kg en moyenne. Le coefficient de variation de cette dose exprimé en fonction du poids des patients était de 25,0%.

Le test de Student apparié réalisé entre les doses calculées en fonction du poids corporel des patients, et celles estimées par l'approche pharmacocinétique a montré une différence significative entre les deux calculs de dose ($p < 0,0001$) pour les posologies de 15 et 30 mg/kg.

Le coefficient de corrélation entre le poids des patients et la dose à administrer estimée par approche pharmacocinétique est de 0,23 ($p = 0,048$).

Discussion

Cette étude montre que dans le cas de sepsis sans facteur de gravité, l'utilisation d'une posologie de 15 mg/kg permet l'atteinte d'une concentration maximale supérieure à 64 mg/L chez 14,5% des patients. Ce nombre passe à 98,7% lorsque la posologie est portée à 30 mg/kg. Le faible pourcentage de patients atteignant la cible d'efficacité avec la posologie de 15 mg/kg est problématique au regard de l'intérêt majeur de l'atteinte précoce de concentrations efficaces sur l'évolution clinique. L'augmentation de la posologie à 30 mg/kg permet une forte augmentation de la proportion de patients atteignant cette concentration cible, mais nécessitera un espacement des doses supérieures à 24 heures chez 72,4% des patients.

L'utilité de posologies élevées chez les patients atteints de sepsis sévère est désormais bien établie : dans une étude menée chez des patients atteints de sepsis sévère ou en choc septique, Taccone et al. ont montré qu'une dose de 25 mg/kg ne permet pas d'atteindre une cible de 64 mg/L au pic de concentration chez environ un tiers des patients de l'étude [10]. En revanche, au cours des simulations menées avec une dose de 30 mg/kg, 80% des patients atteignent la cible d'efficacité [10]. De la même manière, dans une étude menée chez des patients hospitalisés en réanimation, la dose de 15 mg/kg n'a pas permis d'assurer l'obtention d'un pic efficace pour près de 40% des patients [20]. Ces résultats ont été confirmés dans une récente étude chez des patients en choc septique, pour lesquels une dose de 15 mg/kg n'a jamais permis l'atteinte d'une concentration supérieure à 60 mg/L, alors que 76% des patients traités par 30 mg/kg ont atteint cette concentration cible [21]. Cela s'explique par les modifications pharmacocinétiques observées dans ces situations pathologiques, en particulier l'augmentation du volume de distribution [6,21,22]. Une relation entre la valeur de ce paramètre pharmacocinétique et la sévérité de la pathologie exprimée par le score APACHE II a ainsi été mise en évidence par Marik [23]. Ces modifications pharmacocinétiques expliquent également la faible fréquence d'observation de concentrations résiduelles supérieures au seuil de toxicité malgré l'utilisation de fortes posologies [21].

Dans le cas des patients de notre cohorte, si l'utilisation d'une posologie de 30 mg/kg permet effectivement l'atteinte d'une concentration supérieure à 64 mg/L, elle se traduit également par une forte proportion de patients présentant une concentration résiduelle après 24 heures supérieure à 2,5 mg (72,4% des patients). Cela

s'explique probablement par une moindre perturbation des paramètres pharmacocinétiques chez ces patients atteints de sepsis sans caractère de gravité. Par ailleurs, pour 69% des patients, cette posologie conduit à l'obtention d'un pic supérieur à 80 mg/L. L'atteinte de telles concentrations, correspondant à un ratio pic/CMI supérieur à 10 pour une CMI égale à huit, peut présenter un intérêt dans certaines situations cliniques [24–26], mais est probablement inutile dans le cas d'infections moins sévères et faisant encourir un risque toxique potentiellement dommageable dans certaines situations. Une dose moyenne de 22,2 mg/kg a ainsi été calculée comme permettant l'obtention d'une concentration de 64 mg/L dans notre cohorte de patients.

De manière intéressante, nos résultats ne montrent qu'une faible corrélation entre le poids des patients et la dose individuelle permettant l'atteinte d'un pic à 64 mg/L, estimée rétrospectivement par approche pharmacocinétique ($r = 0,23$; $p = 0,048$). Cela semble être confirmé par le calcul du coefficient de variation de la dose à administrer : ce coefficient est calculé à 20,9% lorsque la dose est exprimée en milligramme, mais augmente à 25% lorsque cette dose est rapportée au poids des patients, montrant ainsi que l'intégration du poids dans le calcul de la dose d'amikacine ne semble pas réduire la variabilité inter-individuelle observée. Ces résultats, concordants avec certains travaux de modélisation ne trouvant pas de lien entre le poids des patients et le volume de distribution du compartiment central pour l'amikacine [10,27,28], demeurent à confirmer, certains facteurs de confusion n'ayant pu être pris en compte tels que l'utilisation de diurétique, la présence d'une nutrition parentérale et l'état d'hydratation. Parmi les explications potentielles à cette observation, la variabilité interindividuelle du volume de distribution (Vd), non négligeable pour l'amikacine, semble nettement augmentée en cas d'infection sévère (Taccone et al. rapportent des volumes entre 0,22 et 4,05 L/kg chez des patients en choc septique [11]).

La variabilité interindividuelle du volume de distribution, majorée en cas d'infection sévère, conduit à une variabilité des doses nécessaires pour atteindre une même cible.

Par ailleurs, les aminosides se distribuent quasi exclusivement dans les liquides interstitiels et en cas de sepsis sévère la variabilité sur le Vd est grande [9].

Cette étude présente quelques limites qu'il convient de discuter. Tout d'abord, l'échantillon de patients utilisé pour réaliser cette analyse ne permet pas l'extrapolation de ces résultats à l'ensemble de la population susceptible d'être traitée par amikacine. Des résultats différents auraient pu être observés dans une population plus jeune par exemple. De la même manière, un nombre important de patients de notre cohorte souffraient d'insuffisance rénale, expliquant ainsi la grande fréquence des concentrations résiduelles supérieures à 2,5 mg/L à 24 heures, en particulier avec le schéma à 30 mg/kg. Des résultats moins défavorables auraient été observés dans un échantillon présentant un fonctionnement rénal moins dégradé.

Par ailleurs, la méthodologie utilisée fait appel à la modélisation pharmacocinétique : les paramètres individuels de chaque patient ont été estimés à l'aide des concentrations sanguines mesurées chez ces patients et d'une information de population (approche bayésienne). Bien que cette méthode soit considérée comme parmi les plus efficaces

dans cette situation [29], une marge d'erreur existe dans la détermination des paramètres individuels. De telles approches ont toutefois été utilisées avec succès pour évaluer la pertinence des posologies de gentamicine pour des patients de soins intensifs [26].

Conclusion

Pour les patients de notre échantillon, atteints d'un sepsis sans facteur de gravité, la posologie de 15 mg/kg semble insuffisante pour garantir l'atteinte d'une concentration maximale de 64 mg/L (correspondant à un ratio pic/CMI supérieur ou égal à 8, pour une CMI égale à 8 mg/L). Une posologie de 30 mg/kg permet d'atteindre cette cible chez la grande majorité des patients de l'échantillon, mais nécessite un espacement des doses supérieur à 24 heures pour limiter le risque d'apparition de toxicité.

Si, pour les patients atteints de sepsis sévère, une forte posologie est nécessaire pour atteindre les cibles d'efficacité recommandées par l'ANSM, les perturbations pharmacocinétiques observées chez ces patients semblent à même de réduire le risque de toxicité. Ce n'est probablement pas le cas pour les patients présentant une infection de gravité plus faible, comme l'illustrent nos résultats. L'utilisation de telles posologies dans ce contexte clinique nécessite tout autant d'être entreprise avec précaution et de faire l'objet d'une vérification des concentrations sanguines, afin d'ajuster la dose et l'intervalle posologique aux caractéristiques du patient, en particulier si un traitement prolongé est envisagé.

Enfin, du fait des perturbations pharmacocinétiques liées au processus infectieux et à l'utilisation possible de médicaments, le calcul de la dose d'amikacine en fonction du poids du patient n'est pas toujours pertinent. À défaut de disposer d'une autre variable d'ajustement de la posologie, l'utilisation du poids comme méthode de calcul de la dose doit être prudente.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):246–51.
- [2] English WP, Williams MD. Should aminoglycoside antibiotics be abandoned? *Am J Surg* 2000;180(6):512–5 [Discussion 515–516].
- [3] Raveh D, Kopyt M, Hite Y, Rudensky B, Sonnenblick M, Yinnon AM. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *QJM* 2002;95(5):291–7.
- [4] Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):1010–6.
- [5] Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(6):677–86.
- [6] Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillemin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(4):849–56.
- [7] Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011;71(17):2277–94.
- [8] ANSM. (Mise au point sur le bon usage des aminosides injectables Internet). ANSM; 2011 mars. Available de: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf
- [9] Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit* 2010;32(6):749–56.
- [10] Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14(2):R53.
- [11] Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(6):531–5.
- [12] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146–55.
- [13] Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244(5):379–86.
- [14] Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011;39(8):1859–65.
- [15] Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(4):1306–11.
- [16] Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med* 2011;39(1):46–51.
- [17] Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002;137(12):1353–9 [Discussion 1359].
- [18] Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet* 1971;2(7726):710.
- [19] Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol* 2002;22(4):320–4.
- [20] Commandeur D, Eyrieux S, Le Noël A, Nguyen VB, Giacardi C, Danguy des Déserts M, et al. Monitoring aminoglycosides in an intensive care unit. *Med Mal Infect* 2010;40(2):94–9.
- [21] Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(2):146–51.
- [22] Davis RL, Lehmann D, Stidley CA, Neidhart J. Amikacin pharmacokinetics in patients receiving high-dose cancer chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(5):944–7.
- [23] Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21(2):172–3.
- [24] Kashuba AD, Bertino Jr JS, Nafziger AN. Dosing of aminoglycosides to rapidly attain pharmacodynamic goals and

- hasten therapeutic response by using individualized pharmacokinetic monitoring of patients with pneumonia caused by Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(7):1842–4.
- [25] Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):623–9.
- [26] Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30(6):674–81.
- [27] Bourguignon L, Goutelle S, Gérard C, Guillermet A, Burdin de Saint Martin J, Maire P, et al. Amikacin pharmacokinetics in adults: a variability that question the dose calculation based on weight. *Therapie* 2009;64(1):47–53.
- [28] Garrelts JC. Exploration of once-daily dosing of aminoglycosides through Bayesian simulation. *Pharmacotherapy* 1996;16(2):286–94.
- [29] Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):803–14.